

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

(F3)

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/20	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/11674 (43) Date de publication internationale: 25 avril 1996 (25.04.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01355 (22) Date de dépôt international: 13 octobre 1995 (13.10.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/12283 14 octobre 1994 (14.10.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT DE RECHERCHE JOUVEINAL [FR/FR]; 3-9, rue de la Loge, Boîte postale 100, F-94265 Fresnes Cédex (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): FRANCES, Jacques [FR/FR]; 11, rue Sainte-Ursule, F-31000 Toulouse (FR). (74) Représentant commun: INSTITUT DE RECHERCHE JOUVEINAL; Service Brevets - Mr Aubard Gilbert, 3-9, rue de la Loge, Boîte postale 100, F-94265 Fresnes Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARING CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL FORMS (54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION CONTROLLEE (57) Abstract A method for preparing hydrophilic matrices by hot-moulding a thermoplastic cellulose polymer, and the resulting suitably shaped matrices for the controlled release of medicinal active principles, are disclosed. (57) Abrégé Procédé de préparation de matrices hydrophiles par thermomoulage d'un polymère cellulosique thermoplastique. Matrices de formes adaptées à la libération prolongée de principes actifs médicamenteux obtenues par ledit procédé.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

- 1 -

Procédé de préparation de formes pharmaceutiques à libération contrôlée.Domaine de l'invention

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de matrices
5 hydrophiles, par thermomoulage d'un polymère cellulosique thermoplastique, pour obtenir
des matrices sous des formes adaptées à la libération prolongée de principes actifs
médicamenteux.

De nombreux systèmes destinés à libérer de façon contrôlée des principes actifs
pharmaceutiques ont été proposés et réalisés, notamment pour leur administration par voie
10 orale. Ils ont fait l'objet de nombreux brevets et publications durant ces 25 dernières
années et ont été concrétisés par la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques
ayant essentiellement pour objectifs:

- de réduire la fréquence d'administration des médicaments,
- d'obtenir taux relativement constant de principe actif dans le milieu ou au site biologique
15 visé.

Le système le plus employé pour obtenir ces effets est d'incorporer les principes actifs
avec des excipients dans des matrices d'où les composés sont libérés, in situ, selon leur
nature et celle des excipients, sous l'action d'événements biologiques, et celle de
phénomènes d'érosion, de diffusion, et ce, selon une modulation correspondant de façon
20 plus ou moins précise à celle idéalement souhaitée.

Pour leur administration ces systèmes sont façonnés en formes pharmaceutiques
conventionnelles le plus fréquemment destinées à l'administration par voie orale
(comprimés, gélules contenant des pellets ou des minicomprimés, capsules molles, etc...).

Quelques soient les systèmes matriciels envisagés leur mise en oeuvre se heurte à des
25 problèmes spécifiques de fabrication ou de manque de praticité :

- fabrication complexe,
- faible teneur unitaire en principe actif ,
- modulation de la vitesse de libération délicate voire incertaine,
- formes de géométrie peu adaptable aux besoins des diverses voies d'administration,

30 problèmes conduisant à des répétitions d'essais fastidieux et coûteux qui aboutissent
généralement, et dans le meilleur des cas, à une solution particulière au problème posé,
et donc peu ou pas transposable à la résolution d'autres problèmes.

Les différentes matrices proposées ou réalisées sont qualifiées inertes, lipidiques ou bien

- 2 -

- hydrophiles selon la nature de l'excipient responsable de l'effet contrôlant la libération du principe actif. En ce qui concerne les matrices de type hydrophiles, les polymères cellulosiques non ioniques ont été largement utilisés comme l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylcellulose (HPC) et plus particulièrement l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Associés à des excipients, ils permettent d'obtenir des matrices, soit par des techniques conventionnelles multi-étapes comme celle faisant intervenir une granulation préliminaire à la compression, soit par un procédé simplifié dit "par compression directe" qui, toutefois, n'est pas généralisable et notamment n'est pas adapté à certains mélanges contenant l'HPC.
- 10 La présente invention est une alternative permettant de surmonter les difficultés d'ordre général précédemment exposées par un nouveau procédé de préparation de matrices hydrophiles qui, essentiellement, consiste à réaliser le thermomoulage d'un mélange de polymères cellulosiques thermoplastiques avec les principes actifs. Plus particulièrement l'invention vise l'application de l'hydroxypropylcellulose (HPC) à la réalisation de ces
- 15 matrices.

Arrière-plan technologique de l'invention

- L'hydroxypropylcellulose (HPC), commercialisée sous la marque Klucel® par la société Hercules, est un excipient qui, parmi les éthers cellulosiques hydrosolubles commerciaux, est particulièrement apprécié pour sa stabilité aux agents microbiens et son innocuité par voie orale. Couramment employée par procédés conventionnels pour la préparation des comprimés, ses propriétés physico-chimiques, notamment plastiques, ont conduit à des tentatives d'utilisation comme excipient de base pour des matrices hydrophiles préparées par des techniques apparentées à la compression directe et également à l'engager dans des
- 25 procédés de plasturgie.

Le brevet français N° 1.389.713 déposé le 07-02-64 a pour objet une cellulose hydroxypropylique, sa préparation et le façonnage en objets de formes diverses par application de la chaleur et de la pression à une HPC associée à un plastifiant.

- Le brevet français publié sous le n° 2.319.375 le 25-02-77 a pour objet un insert ophtalmologique destiné au traitement du syndrome de l'oeil sec caractérisé en ce qu'il peut être préparé, entre autres polymères et procédés, à partir d'HPC par chauffage et extrusion.
- 30

Le brevet des Etats-Unis N° 4,014,541 délivré le 29-03-77 vise des supports pour balles

- 3 -

de golf constitués d'hydroxypropylcellulose thermoplastique et hydrosoluble dans laquelle on disperse, pour sa libération retardée, un engrais azoté. Selon cette invention les articles sont obtenus à partir de ce mélange auquel on ajoute des additifs de stabilisation, de rigidification, des charges diverses, l'ensemble étant chauffé à 155 - 165°C et moulé par injection.

La demande de brevet japonais publiée sous la référence JP 58079915 A, le 13.05.83, a pour objet la préparation de médicaments sous forme d'aiguilles par fusion et extrusion du principe actif mélangé à un polymère hydrosoluble notamment l'HPC, le procédé étant favorablement comparé au façonnage par compression des mélanges.

- 10 La demande de brevet japonais publiée sous la référence JP 58192817 A, le 10.11.83, vise la préparation de médicaments sous forme de bâtonnets façonnés par injection de principes actifs mélangés à des polymères hydrosolubles, comprenant notamment l'HPC, et optionnellement, comprenant des plastifiants et/ou des additifs.

- F. Malfroid & R. Bentejac (1982) *Labo-Pharma - Probl. Tech.* - 30, N°325, pp.727-734
15 dans une étude préliminaire à une application industrielle, étudient l'aptitude de dérivés cellulodiques à former des matrices par compression directe. Leurs essais ne permettent pas d'obtenir des matrices avec l'HPC qui, selon eux, s'avère être mal adaptée à ce type de compression.

- Masahiro Nakano & coll. (1983) *Journal of Pharmaceutical Sciences* - Vol. 72, No. 4,
20 pp.378-80 réalisent des essais de laboratoire qui visent à préparer par une technique apparentée à la compression directe des matrices avec des mélanges d'HPC et de théophylline. Ils montrent qu'une modulation de libération de la théophylline est possible, soit en utilisant des HPC de viscosité plus élevée pour ralentir la libération, soit en augmentant la proportion de théophylline dans le mélange pour la favoriser. Egalement ils
25 montrent qu'avec deux HPC de viscosités différentes mélangées en proportions variables la libération de la théophylline est modulée de façon quasiment proportionnelle à la teneur respective des deux HPC dans le mélange.

- Au document référencé "*Research Disclosure*" n° 26 341 de Mars 1986 de la société Hercules Incorporated, on annonce la possibilité de façonner l'HPC (Klucel®) sous sa
30 forme expansée et moulée. On indique que cette forme peut être appliquée à la préparation de formes pharmaceutiques à libération contrôlée et on cite la mise sous forme de tablettes destinée à l'administration orale.

P.G. Fagan & coll. *J.Pharm.Pharmacol.* (suppl.) 41 (1989) 25P étudient les problèmes

- 4 -

de désintégration de matrices hydrophiles destinées à la libération contrôlée de principes actifs dans des milieux de dissolution de forces ioniques différentes. Ils énoncent le manque de cohésion des matrices préparées avec l'HPC dans les solutions de forces ioniques (0,1. Selon eux, l'HPC est inutilisable comme excipient unique pour la
5 préparation de formulations à libération contrôlée; ils préconisent, de l'utiliser en mélanges à parties égales avec de l'HPMC et de l'HEC.

Au "Research Disclosure" n° 33 685 de Mars 1992 de la société Aqualon Company on indique, sans indications qualitatives et quantitatives précises, que la granulométrie différente de deux échantillons d'HPC ne modifie pas la cinétique de libération d'un
10 principe actif non identifié.

J.L. Johnson & coll. (1993) *International Journal of Pharmaceutics*, 90, pp.151-59 étudient l'influence de divers types d'HPC et de leur granulométrie sur l'intégrité de matrices préparées par compression et placées dans des solutions de forces ioniques différentes. Les matrices préparées avec certaines HPC se désagrègent rapidement. La
15 granulométrie de l'HPC apparaît être un paramètre primordial pour le maintien de l'intégrité des matrices.

Sommaire de l'invention

La présente invention vise un procédé de préparation de matrices hydrophiles simple et
20 économique, applicable à la fabrication de formes à libération contrôlée comprenant des principes actifs pharmaceutiques divers, et qui, au regard des problèmes inhérents aux procédés conventionnels, apporte des solutions :

- par une fabrication aisée,
- un rapport pondéral principe actif-matrice particulièrement intéressant,
- 25 - une modulation aisée de la libération du principe actif,
- une souplesse d'adaptation des formes aux différentes voies d'administration envisagées.

Egalement en ce qui concerne l'utilisation et la mise en oeuvre de l'hydroxypropylcellulose pour la préparation de matrices hydrophiles, la présente invention apporte des solutions qui permettent d'éliminer les controverses, notamment granulométriques, et de surmonter les
30 problèmes et difficultés relevés à l'état de la technique précédemment rapporté.

Dans son aspect principal la présente invention a pour objet un procédé de préparation de matrices hydrophiles destinées à la libération contrôlée de composés thérapeutiquement actifs qui consiste dans une première étape à mélanger les dits composés avec

- 5 -

l'hydroxypropylcellulose et des excipients appropriés à la modulation de la libération du principe actif, et/ou au thermomoulage, puis, dans une seconde étape, à chauffer et à mouler sous pression le dit mélange afin d'obtenir les matrices sous formes unitaires, l'ensemble des opérations de cette seconde étape étant désigné sous le vocable de

5 "thermomoulage" qui est employé dans ce mémoire.

Un second aspect de l'invention concerne les matrices hydrophiles obtenues par le procédé, qui sont caractérisées en ce que leur composition comprend:

- a) des composés thérapeutiquement actifs à raison de 1 à 60% en poids du total de la composition,
- 10 b) l'HPC et les excipients à raison de 40 à 99% en poids du total de la composition et constitués :
- b-1) d'un groupe de composés comprenant l'HPC constitutif de la matrice et les excipients utiles au thermomoulage, représentant de 75 à 99% en poids du total b),
- b-2) les excipients de modulation nécessaires au contrôle de libération des principes
- 15 actifs, représentant de 1 à 25% en poids du total b)

Egalement l'invention vise l'application desdites matrices aux patients par diverses voies d'administration entre autres, orale, buccale, sublinguale, vaginale, rectale, et sous des formes de taille et de géométrie appropriées obtenues directement par l'opération de thermomoulage.

20

Description détaillée de l'invention

L'invention constitue un avantage certain comparé à nombre de techniques de l'art antérieur destinées à la préparation de matrices hydrophiles à libération prolongée, notamment pour celles mettant en oeuvre la compression d'éthers cellulose non

25 ioniques, procédés dans lesquels des essais préliminaires, réalisés en laboratoire, font apparaître des problèmes inhérents à la qualité du polymère et à sa granulométrie ou bien aux conditions de compression, notamment de la force exercée lors de cette opération.

La demanderesse s'est attachée à réaliser de façon simple et économique des matrices hydrophiles à partir d'hydroxypropylcellulose (HPC) commercialisée sous la marque

30 KLUCEL ® par la société AQUALON. Une qualité particulière de ce polymère qui comporte le sigle "F" est agréée par les autorités de santé des Etats-Unis pour l'utilisation pharmaceutique. Des tests de toxicité, réalisés chez l'animal et chez l'homme ont montré l'innocuité du polymère qui, également, est considéré sans pouvoir nutritif.

- 6 -

Tel que décrit au brevet français N° 1.389.713 l'HPC est préparée par réaction sous pression et à température élevée de cellulose alcaline avec l'oxyde de propylène. Chaque radical hydroxyle des unités monomères constituant de la cellulose conduit, par éthérification avec l'oxyde de propylène, à la fixation de chaînes 2-hydroxypropyl, qui
 5 elles mêmes, génèrent des chaînes polymériques avec l'oxyde de propylène en excès. Il résulte de cette préparation des polymères plus ou moins importants, fractionnés pour leur commercialisation selon leurs masses moléculaires moyennes. Ce fractionnement, en ce qui concerne la qualité "F" aboutit à six types de composés, dont les masses moléculaires moyennes s'échelonnent de 1.150.000 à 80.000 et dont la température de transition (Tg)
 10 physique significative de leur plastification et la viscosité de leurs solutions aqueuses sont en rapport direct à leur masse moléculaire moyenne. Le tableau qui suit rapporte les qualités d'HPC commercialisées sous le nom de KLUCEL ®, leurs caractéristiques moléculaires et leur viscosité.

15

type	viscosité cps (c% dans eau)	poids moléculaire moyen
HF	1.500-3.000 (1%)	1.150.000
MF	4.000-6.500 (2%)	850.000
GF	150-400 (2%)	370.000
JF	150-400 (5%)	140.000
20 LF	75-150 (5%)	95.000
EF	2000-600 (10%)	80.000

Lors d'essais consistant à thermomouler des mélanges de théophylline, traceur représentatif d'un composé thérapeutiquement actif, avec de l'HPC et d'éventuels
 25 excipients, la demanderesse a observé des phénomènes et des comportements imprévus, d'une part au cours de l'opération de thermomoulage des mélanges, et, d'autre part, en ce qui concerne des propriétés des matrices obtenues.

a) - thermomoulage des mélanges

30 a-1) - contrairement aux procédés de compression dans lesquels le stéarate de

- 7 -

magnésium, composé hydrophobe largement utilisé comme agent lubrifiant, ne peut être utilisé à des taux supérieurs à 2% en raison de son inaptitude à transmettre les forces de compression, le procédé thermomoulage selon l'invention, permet son utilisation sans problèmes jusqu'à des taux voisins de 10%. De ce fait il peut être utilisé sans contrainte,

5 non seulement aux faibles concentrations où il agit comme lubrifiant, mais aussi aux concentrations plus importantes où, par ses propriétés hydrophobes, il exerce un effet modulateur.

a-2) - les tentatives de préparation de matrices par des procédés de plasturgie faisant intervenir divers polymères ou mélanges de copolymères. comme par exemple celles

10 rapportées par N.Follonier & coll. (1994) *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(8), 1323-1339, font état d'une limitation incontournable qui est la stabilité thermique des constituants du mélange soumis à ces opérations. Or, il a été trouvé que le comportement inattendu de mélanges d'HPC lors du thermomoulage apportait une amélioration notable à ce problème.

15 En effet, alors que les Tg des HPC individuellement varient d'environ 110 à 150°C selon leur poids moléculaire moyen, il a été constaté, de façon inattendue, que le mélange à parties égales de deux HPC de Tg très différent présente une température de plastification pratiquement identique à celle de Tg inférieur et non pas intermédiaire entre les deux valeurs.

20 b) - propriétés des matrices

b-1) - en analogie avec les essais réalisés par compression par Masahiro Nakano & coll. (déjà cités) la libération *in vitro* de la théophylline des matrices préparée par thermomoulage avec les différentes HPC est d'autant plus lente que la masse moyenne de l'HPC est élevée. Le comportement des matrices préparées par thermomoulage avec des

25 mélanges d'HPC est radicalement différent.

Alors que par compression la vitesse de libération est directement reliée à la proportion relative de chaque HPC dans le mélange, il apparaît que par thermomoulage de mélanges d'HPC, la vitesse de libération la plus lente s'impose à partir de proportions d'HPC de masse supérieure relativement faible. Néanmoins, des études plus fines montrent que cette

30 HPC de Tg supérieur, dans des limites de concentrations particulières, module avec proportionnalité la vitesse de libération du principe actif.

Cette observation inattendue suggère que, dans ces limites de concentrations, l'HPC de Fg supérieur intervient non pas comme excipient matriciel, mais comme modulateur d'activité

hydrophobe.

b-2) - en faisant varier le rapport principe actif/ HPC on constate, pour les matrices préparées avec des HPC de faible viscosité, qu'une augmentation de proportion de la théophylline représentative d'un principe actif, correspondait à une augmentation de sa libération, et ce en analogie avec des études réalisées par compression. Différemment les essais réalisés avec des HPC de forte viscosité conduisent aux résultats inverses, à savoir qu'avec ces matrices la libération du principe actif est d'autant plus rapide que la proportion de théophylline est faible.

Outre la reproductibilité des fabrications et la stabilité des matrices obtenues par le procédé de l'invention qui sont reportées dans la partie expérimentale de ce mémoire, les particularités comportementales décrites ci dessus sont probantes de l'intérêt du procédé de l'invention à la préparation de matrices hydrophiles destinées à la libération contrôlée de principes actifs médicamenteux. Ainsi, la possibilité d'abaisser au moyen de mélanges les températures de moulage, permet d'inclure des composés thermostables jusqu'à environ 110°C tout en engageant, pour leurs propriétés propres, des HPC de Tg nettement supérieure à cette température. Par ailleurs, les possibilités de modulation offertes par l'utilisation de stéarate de magnésium, et de la façon qui est préférée, par celle de l'ajout d'HPC de forte viscosité à une HPC de faible viscosité, autorisent une large application de ce procédé à la préparation de matrices à libération contrôlée. Enfin le comportement in vitro des matrices dans lesquelles il apparait que, pour les mélanges principe actif/HPC de haute viscosité, la libération est d'autant plus rapide que la proportion de principe actif est faible, permet d'envisager une solution pratique à la préparation de matrices ne contenant qu'une faible quantité de médicament pour un poids terminé de matrice convenable.

Au titre de principes actifs médicamenteux, seuls ou en associations dans ces matrices, il est envisageable d'inclure des composés nécessairement compatibles avec les excipients de la composition et dont la stabilité a préliminairement été vérifiée par des méthodes appropriées dans des conditions thermiques correspondant à celles du thermomoulage.

Par ailleurs il est également envisageable d'obtenir un résultat particulièrement intéressant lorsque le médicament mis en oeuvre se modifie d'état par fusion durant le thermomoulage. Dans des conditions appropriées de concentration on obtient après moulage des matrices dans lesquelles le médicament est sous forme dite de "solution solide" ce qui pour les composés actifs peu solubles permet d'augmenter notablement leur

solubilité dans les milieux biologiques et en conséquence leur biodisponibilité.

Les matrices peuvent être utilisées pour l'administration de composés actifs par voie locale ou systémique. Elles sont façonnées selon la forme la plus appropriée à leur administration ladite forme pouvant elle-même, entre autre par une géométrie particulière, être impliquée
5 dans le processus de modulation. En ce qui concerne la forme orale ces matrices peuvent être enrobées d'un pelliculage gastro résistant. Les principes actifs inclus dans ces matrices compatibles chimiquement dans les conditions de réalisation du procédé peuvent appartenir à des classes thérapeutiques diverses comme par exemples non limitatifs les antacides, les composés antiinflammatoires, les vasodilatateurs coronariens ou cérébraux ou encore
10 périphériques, les antiinfectieux, psychotropes, stimulants, antihistaminiques, laxatifs, décongestionnants, vitamines, sédatifs intestinaux, antidiarrhéiques, antiangieux, antiarythmiques, antihypertenseurs, vasoconstricteurs, anticoagulants, antithrombotiques, analgésiques, antipyrétiques, hypnotiques, sédatifs, antiémétiques, antinauséux, anticonvulsivants, hyper et hypoglycémians, diurétiques, antiasthmatiques, expectorants,
15 antitussifs, mucolytiques, antiuricémiques, et autres composés d'activité locale dont les analgésiques topiques et les anesthésiques locaux.

En ce qui concerne l'hydroxypropylcellulose : "HPC", le procédé admet, moyennant les conditions de stabilité et de compatibilité thermique déjà annoncées, les diverses qualités d'HPC sélectionnées selon leur masses moléculaires telles que présentées au tableau
20 précédent. Les HPC de masse moléculaire moyenne inférieure à 100.000 sont préférées et permettent d'obtenir des mélanges pour lesquels la température de plastification est comprise entre 110 et 120° C.

L'HPC "LF" dont la masse moyenne annoncée est de 95.000 est particulièrement préférée, elle permet l'opération de thermomoulage par chauffage du mélange à 115-117° C,
25 température pratiquement inchangée si l'on ajoute une quantité égale d'HPC de masse moléculaire supérieure à 1.000.000.

Les excipients utiles au thermomoulage sont essentiellement des agents fluidifiants pour favoriser l'écoulement du mélange pulvérulent pour l'alimentation continue de la machine, et des agents lubrifiants pour favoriser l'opération de moulage proprement dite et l'éjection
30 des pièces moulées. Les agents fluidifiants employés sont la silice colloïdale, l'oxyde de titane qui peuvent être inclus dans la composition jusqu'à 3 % en poids. Des quantités de 0.5 à 1 % sont toutefois préférées.

Les agents lubrifiants sont ceux habituellement utilisés dans l'industrie du médicament

- 10 -

comme le talc, l'huile de paraffine, l'huile de ricin hydrogénée, le benzoate de sodium, l'acide stéarique et ses sels de calcium, de zinc et de magnésium qui est le sel préféré et que l'on utilise à des concentrations de 0,5 à 2,5 % en poids de la composition. Un effet très satisfaisant est obtenu pour des concentrations de 1,5 % à 2 %, cette dernière

5 concentration étant particulièrement préférée.

Les excipients modulateurs visent à ralentir la vitesse de libération du principe actif de la matrice et agissent par leur propriété hydrophobe. A cet effet on utilise des polymères cellulose thermoplastique d'hydrophobicité supérieure à l'HPC constitutif de la matrice et éventuellement un sel d'acide gras saturé hydrophobe comprenant plus de 15 atomes

10 de carbone.

De façon pratique le polymère cellulosique hydrophobe préféré est une HPC de masse moléculaire supérieure à celle de l'HPC constitutive principale de la matrice. L'HPC de type "HF" dont la masse moyenne est de 1.150.000 est préférée. Elle peut être ajoutée partie pour partie à une HPC "LF" sans modification notable de la température de

15 thermomoulage de cette dernière.

Le sel d'acide gras hydrophobe éventuellement utilisable comme modulateur est de préférence le stéarate de magnésium qui, outre ses propriétés lubrifiantes aux concentrations de 1,5 à 2 % précédemment indiquées, montre aux concentrations supérieures, et ce jusqu'à 10 %, des effets modulateurs significatifs. De façon préférée

20 pour ajuster la cinétique de libération on peut utiliser, en plus de la quantité nécessaire à l'effet lubrifiant, de 0,25 à 8 % de stéarate de magnésium. Pour les systèmes matriciels à libération très rapide, un effet modulateur habituellement satisfaisant est obtenu par ajout supplémentaire de 0,5 à 3 % de stéarate de magnésium à la quantité utilisée pour la lubrification.

La mise en oeuvre du procédé de l'invention consiste dans un premier temps à mélanger les composants dont l'humidité relative peut être comprise entre 0,1 et 5 %, un taux inférieur à 2,5% est toutefois préféré car plus favorable au thermomoulage. Un taux d'humidité inférieur à 0,5% qui est nécessaire pour les principes actifs sensibles à l'humidité, peut être obtenu par une déshydratation préliminaire des composés que l'on

25 peut réaliser par étuvage à la pression ordinaire ou, de préférence, sous vide.

Individuellement la granulométrie des composants du mélange peut être différente ou, et de préférence, voisine. Bien qu'elle ne soit pas une limite à la mise en oeuvre de l'invention on préfère qu'elle soit égale ou inférieure à 750 μ m, et, d'une façon préférée

30

- 11 -

comprise entre 200 et 500 μm . Les composants sont mélangés dans des appareils spécialisés et dans des conditions de durée particulières au type d'appareil: mélangeurs à tourbillonnement et projection, à chute libre, etc...

Pratiquement, on réalise dans un premier temps le mélange intime de tous les composants
5 excepté l'agent de lubrification et le stéarate de magnésium. Ceux-ci sont ajoutés dans un second temps et mélangés intimement au résultat du premier mélange afin d'obtenir un enrobage des poudres.

Selon l'invention, le mélange homogénéisé, est dans un second temps, soumis au thermomoulage qui comprend une compression et un chauffage progressif. Ces opérations
10 combinées sont avantageusement réalisées par un système de vis sans fin, convenablement dimensionnée, équipée d'une trémie d'alimentation et d'un système de chauffage programmable, progressivement de la température ambiante de l'admission des mélanges à la trémie d'alimentation jusqu'à une température correspondant à la plastification du mélange à la sortie du système pour son moulage par injection sous pression.

15 Le gradient de température programmé et la pression exercée dans le système sont étroitement liés et peuvent varier en fonction de facteurs tels que la composition qualitative et ou quantitative du mélange. Le gradient de température programmé jusqu'à la sortie du mélange plastifié est réalisé de façon à éviter toute surchauffe inutile. Dans ces conditions on s'efforce de maintenir un gradient de température réalisant un compromis entre la
20 température nécessaire à la plastification du mélange et une vitesse d'entraînement compatible avec l'alimentation du système de moulage sous pression adapté à la sortie de la vis sans fin.

Le mélange pulvérulent est habituellement introduit dans le système à la température ambiante vers 20°C; selon les besoins le mélange peut toutefois être préliminairement
25 chauffé ou refroidi. Dans l'appareil le mélange précomprimé est chauffé à une température nécessaire à la plastification, qui est généralement comprise entre environ 110 et 150° C. Le moulage s'effectue sous pression dans une machine à injection placée en fin de course de la vis sans fin et équipée d'un moule comportant des empreintes correspondant à la forme appropriée aux utilisations visée pour les unités fabriquées. Le moule est pourvu
30 d'un système de refroidissement permettant de ramener rapidement la matière moulée à un état solide pour son éjection du système.

Les étapes du thermomoulage décrites ci-dessus se déroulent successivement d'une phase à l'autre. Le temps écoulé entre l'admission du mélange et l'éjection de la matrice du

- 12 -

système de moulage est défini comme étant la durée du cycle de thermomoulage, idéalement cette durée doit être la plus brève possible afin de limiter les éventuelles dégradations provoquées sous l'effet de la température et/ou de la pression.

La partie expérimentale qui suit décrit, sans pour autant les limiter la mise en oeuvre du
5 procédé de l'invention et les caractéristiques de matrices obtenues par ce procédé.
Notamment les tableaux et les schéma en annexes sont explicites des compositions et des caractéristiques des matrices obtenues dans lesquelles la théophylline doit être considérée représentative, sans pour autant les limiter, des composés thérapeutiquement actifs dont l'administration sous forme à libération contrôlée est particulièrement intéressante pour des
10 couvertures thérapeutiques de 12 ou de 24 heures.

Partie expérimentale

Les essais et les exemples qui suivent illustrent les phénomènes observés lors des opérations de thermomoulage et les propriétés particulières des matrices obtenues lors de
15 ces opérations.

Bien que non limitatif sur les possibilités et les conditions de la mise en oeuvre du procédé de l'invention, ces essais ont été réalisés selon un mode opératoire général qui est rapporté ci dessous:

- Préparation du mélange

20 Pour ces essais les constituants sont tamisés individuellement afin de sélectionner pour chaque constituant une tranche granulométrique comprise entre 150 et 500 μ m.

La teneur en eau des composés et/ou de leur mélange est déterminé à l'aide d'une balance à infra rouge (Mettler - LP 16), des échantillons d'environ 10 g de produits à tester étant soumis 30 minutes à 65°C pour cette détermination. Si besoin est les produits sont
25 deshydratées par étuvage à 65°C, éventuellement sous vide, jusqu'à obtention d'une teneur voisine ou de préférence inférieure à 2,5 %.

L'opération de mélange des constituants est réalisée dans des appareils spécialisés jusqu'à homogénéité. Ces appareils peuvent être de type "à chute libre" (Roue Röhn) et, dans ce cas le mélange est effectué en 20 minutes environ à raison de 30 t/min. ou il peut aussi
30 être effectué dans un mélangeur à projection et tourbillonnement (Lodige M5) durant 3 à 6 minutes.

- Thermomoulage

L'opération est réalisée sur une machine à injection DEMAG D 60-182 MANNESMANN

- 13 -

équipée de moules permettant d'obtenir des cylindres de diamètre 11 mm et dont la hauteur est soit de 3, soit de 5 mm.

La partie de l'appareil correspondant à une vis sans fin comporte une zone d'alimentation équipé d'une trémie puis sur le parcours de la vis des zones dont, individuellement, le
5 chauffage peut être programmé. La sortie de vis est constitué par une buse dont le diamètre est d'environ 5 mm. La vitesse de rotation de la vis et en conséquence la vitesse d'admission du mélange peut être adaptée à la nature du mélange soumis à l'opération.

- Caractéristiques des matrices - Libération de la théophylline

- caractéristiques : pour chaque série d'essai on détermine sur un nombre significatif de
10 matrices leur épaisseur, leur diamètre et leur masse. Pour ce qui est des essais réalisés le calcul du coefficient de variation sur ces paramètres physiques est en tout état de cause inférieur à 0,5% et généralement inférieur à 0,3%.

- libération de la théophylline : le test de dissolution est réalisé sur les matrices selon la méthode n°2 de USP XXII à 50 t/min. dans l'eau distillée maintenue à 37°C. La
15 théophylline dissoute est dosée par spectrophotométrie à 243 nm après 30 min. et 1, 4, 8, 12, 16 et 20 h.

Dans ces études les résultats sont exprimés en pourcentage de produit dissout aux temps considérés par rapport au total de théophylline contenu dans la matrice. L'exploitation graphique de ces résultats permet d'apprécier approximativement les temps de libération
20 significatifs du contrôle de libération du principe actif notamment du temps correspondant à la libération de 50% de la théophylline ($t_{50\%}$ dissolution). Il est notable que ces résultats de tests "in vitro" n'ont qu'une valeur indicative et comparative entre les différentes matrices réalisées et ne sont qu'une approche très approximative des cinétiques de libération "in vivo".

25 - Etude de stabilité

La stabilité physique et chimique de certaines matrices représentatives des produits de l'invention a été réalisée à 50° C durant 3 mois et à 25 et 37° C jusqu'à 12 mois. Le tableau qui suit rapporte les résultats de l'étude sur un lot de matrices d'épaisseur 5 mm réalisées selon l'invention avec une composition contenant 18 % de théophylline.

30

- 14 -

		t = 0	t = 12 mois	t = 12 mois	t = 3 mois
		20° C	25° C	37° C	50° C
5	<u>% dissolut.</u>				
	- 0,5 h.	6,5	6,4	6,3	6,7
	- 1 h.	11,6	11,4	11,3	11,9
	- 4 h.	32,3	31,4	31,4	33,0
	- 8 h.	51,7	49,6	49,7	52,1
	- 12 h.	67,6	64,3	64,4	67,9
	- 16 h.	81,0	76,4	76,6	81,1
10	- 20 h.	91,6	86,4	86,6	91,8
Poids moyen		556,9 (± 0,3 %)	565,1 (± 0,8 %)	563,0 (± 1,1 %)	560,4 (± 0,2 %)

Tels que rapportés les résultats ne montrent aucune différence significative sur le poids des matrices et sur le profil de libération de la théophylline quelques soient les conditions d'étude.

Egalement, l'analyse par chromatographie liquide haute performance, permet de conclure à l'absence de produits de dégradation de la théophylline et des autres composés de la formulation.

Essais préliminaires

20 Essais a) : les matrices ont été préparées avec divers types d'HPC commercialisés pour leur utilisation pharmaceutique, à raison de 80% dans la composition, la théophylline et le stéarate de magnésium étant en quantité constante, respectivement de 18 et 2%. Les diverses compositions, leur température de thermomoulage, l'étude de la dissolution des matrices obtenues et le $t_{50\%}$ déterminé graphiquement sont reportés au tableau qui suit.

25

- 15 -

5	<u>Composition</u>	CF 41	CF 141	CF 133
	théophylline	18%	18%	18%
	stear. magn.	2%	2%	2%
	HPC	"LF" 80%	"GF" 80%	"HF" 80%
	(m.mol.)*	95.000	370.000	1.150.000
10	t° thermom.	116°C	134°C	150°C
	<u>% dissolut.</u>			
	- 0,5 h.	8,0	5,5	5,5
	- 1 h.	14,5	9,0	9,0
	- 4 h.	41,0	23,0	22,5
	- 8 h.	68,0	36,0	34,5
	- 12 h.	88,0	47,0	44,5
	- 16 h.	103,0	56,0	53,0
15	- 20 h.	109,0	64,0	60,5
	t _{90%} dissolut.	6,5 h.	14 h.	15 h.

* masse moléculaire moyenne indicative

L'examen des taux de libération à 20 h et des t_{90%} de dissolution fait globalement apparaître deux classes de matrices :

- matrices à libération dite "rapide" qui sont préparées avec l'HPC "LF",
- matrices à libération dite "lente" préparées avec les HPC "GF" et "HF".

Bien que la masse moléculaire moyenne de l'HPC "HF" soit notablement supérieure à celle de l'HPC "GF", ce qui se traduit par une différence de température de thermomoulage, la vitesse de libération du principe actif ne semble que peu affectée par cette différence.

Essais b) : les matrices ont été préparées avec la théophylline en quantité constante de 18%, le stéarate de magnésium en quantité variable entre 0 et 10% et l'HPC de type "LF" en quantité complémentaire à 100% selon les compositions. Quelque soient ces mélanges les températures de thermomoulage n'ont pas présenté de différences significatives, ces opérations étant réalisées dans un intervalle de 112 à 118°C. Les

- 16 -

diverses compositions, l'étude de la dissolution des matrices obtenues et le $t_{50\%}$ déterminé graphiquement sont reportés au tableau qui suit.

5	<u>Compo.</u>	CF 2	CF 57	CF 44	CF 41	CF 14	CF 4	CF 16
	théoph.	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%
	st. Mg.	0%	0,5%	1,0%	2,0%	3,0%	5,0%	10,0%
10	HPC	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100	qs100
		%	%	%	%	%	%	%
	<u>Dissol%</u>							
15	- 0,5 h	8,5	7,5	8,0	8,0	7,5	7,0	7,0
	- 1 h	14,5	14,0	13,5	14,5	12,5	11,5	11,0
	- 4 h	45,5	48,0	41,5	41,0	32,5	26,5	22,0
20	- 8 h	77,0	81,5	70,0	68,0	49,0	41,5	40,0
	- 12 h	98,5	101,0	90,0	88,0	64,5	54,0	51,5
	- 16 h	108,5	105,5	101,5	103,1	79,0	66,0	62,0
25	- 20 h	-	-	103,5	109,0	90,5	72,0	73,0
	<u>t_{50%} diss.</u>	5,5 h	5,5 h	6,5 h	6,5 h	9,5 h	11,75 h	12,75 h

L'examen des $t_{50\%}$ de dissolution et des taux de théophylline libérés à 16 et 20 heures ne permet pas de constater une différence évidente pour les compositions contenant de 0,5 à 2% de stéarate de magnésium. Une libération ralentie est par contre constatée pour les taux supérieurs à 2%, et notamment de façon progressive jusqu'à 5%, l'effet du stéarate s'avérant sensiblement identique pour 5 et 10%. Pour le système étudié ces essais permettent d'estimer que la limite supérieure de concentration du stéarate en tant qu'agent de lubrification est de 2% en poids dans la composition.

Essais c) : les matrices ont été préparées avec la théophylline et le stéarate de magnésium en quantités constantes respectivement de 18% et 2%. Le but des essais est d'étudier le comportement au thermomoulage puis celui des matrices préparées avec des mélanges d'HPC "LF" et "HF".

Les proportions respectives de deux HPC dans le mélange ont été fixées dans les rapports

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 28)

- 17 -

100/0, 75/25, 50/50, 25/75, 0/100. Les compositions et les paramètres étudiés sont présentés au tableau qui suit.

5	Composition	CF 149	CF 151	CF 153	CF 155	CF 156
	théophylline	18%	18%	18%	18%	18%
	stéar. magn.	2%	2%	2%	2%	2%
	HPC "LF"	80%	60%	40%	20%	0%
	HPC "HF"	0%	20%	40%	60%	80%
	t° thermom.	116°C	116°C	118°C	131°C	145°C
10	% dissolut.					
	- 0,5 h.	7,0	6,5	nt	6,0	6,0
	- 1 h.	11,0	10,5	nt	10,0	9,5
	- 4 h.	35,0	25,0	nt	25,0	24,5
	- 8 h.	57,5	38,0	nt	38,0	37,5
	- 12 h.	74,5	48,4	nt	48,5	47,5
	- 16 h.	87,0	57,0	nt	57,0	56,5
15	- 20 h.	96,0	64,5	nt	65,0	64,0
	t_{50%} dissol.	7 - 8 h.	13 - 14 h.	-	13 - 14 h.	13 - 14 h.

20 nt = non testé

Dans les compositions considérées on constate que dès l'incorporation du mélange d'HPC dans un rapport 75/25 (composition CF 151), le profil de libération de la théophylline est pratiquement identique à celui de la formulation ne contenant que l'HPC de masse moléculaire élevée (composition CF 156). Il est également remarquable que, jusqu'à un

25 mélange comprenant partie pour partie les deux HPC (composition CF 153) les températures de thermomoulage soient pratiquement identiques à celle de la composition CF 149 préparée avec la seule HPC "LF" de température de thermomoulage inférieure.

Essais d) : les essais ont consisté à préparer des matrices avec les différents types d'HPC

30 et avec des proportions de théophylline croissantes de 10 à 60% en poids, la quantité de stéarate de magnésium étant par ailleurs maintenue constante (2%).

Cette étude permet :

- d'étudier les limites du rapport quantité de théophylline (principe actif)/HPC en fonction des différentes masses moléculaires moyenne du polymère,
- d'étudier les cinétiques de dissolution de la théophylline compte tenu de leur proportion dans les matrices et également compte tenu des masses moléculaires moyennes de ces HPC.

Le tableau ci dessous rapporte les composition des différents mélanges soumis au thermomoulage.

10

Compos.						
théophyl.	10%	18%	30%	40%	50%	60%
st. magn.	2%	2%	2%	2%	2%	2%
HPC*	88%	80%	68%	58%	48%	38%

15

* HPC "EF", "LF", "GF", "MF", "HF".

Dans les conditions expérimentales décrites il s'avère possible d'obtenir des matrices contenant jusqu'à 60% de théophylline avec les HPC "MF" et "HF", jusqu'à 50% avec les HPC "LF" et "GF" j et jusqu'à 40% de théophylline avec l'HPC "EF" de masse moléculaire la plus faible.

20

L'étude de dissolution de la théophylline de ces matrices a été réalisée et le temps auquel 50% du principe actif est libéré a été déterminé par approximation graphique. Les résultats sont représentés au tableau qui suit.

25

HPC	th. 10%	th. 18%	th. 30%	th. 40%	th. 50%	th. 60%
"EF"	7 h	6,25 h	5,25 h	4,5 h	-	-
"LF"	6 h	5,5 h	5,25 h	4,75 h	4,75 h	-
"GF"	12 h	13,5 h	15,5 h	14,75 h	13,5 h	-
"MF"	15 h	16,5 h	≥ 20 h	> 20 h	> 20 h	> 20 h
"HF"	11 h	15 h	≥ 20 h	> 20 h	> 20 h	> 20 h.

30

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

- 19 -

Ces résultats mettent en évidence les différences de comportement des types d'HPC utilisées, à savoir :

- pour les matrices préparées avec les HPC de masse moléculaire inférieure à 100.000 , ("EF" et "LF") l'augmentation du taux de théophylline a pour conséquence une
5 augmentation de la vitesse de libération,
- pour les matrices préparées avec les HPC de masse moléculaire moyenne ("GF"), l'augmentation du taux de théophylline ne provoque pratiquement pas de modification de la vitesse de libération,
- pour les matrices préparées avec les HPC de masse moléculaire importante voisine de
10 1.000.000 , l'augmentation du taux de théophylline a pour conséquence une diminution de la vitesse de libération,

Exemples de l'invention

- Les exemples 1 à 4 sont réalisés selon le mode opératoire des essais c) précédemment
15 décrits. Toutefois les proportions respectives des HPC "LF" et "HF" des mélanges ont été plus précisément réalisés dans l'intervalle des rapports 100/0 à 75/25, et sont complétés par les mélanges intermédiaires correspondant aux proportions 93,75/6,25, 87,5/12,5 et 81,25/18,75 . Les compositions et les paramètres étudiés sont présentés au tableau qui suit.

- 20 -

<u>Composition</u>	CF 166	CF 167	CF 168	CF 169	CF 170
	<u>Es. témoin</u>	<u>Ex. 1</u>	<u>Ex. 2</u>	<u>Ex. 3</u>	<u>Ex. 4</u>
théophylline	18%	18%	18%	18%	18%
stéar. magn.	2%	2%	2%	2%	2%
HPC "LF"	80%	75%	70%	65%	60%
HPC "HF"	0%	5%	10%	15%	20%
t° thermom.	115/ 117°C	115/ 117°C	115/ 117°C	115/ 117°C	115/ 117°C
<u>% dissolut.</u>					
- 0,5 h	6,5	7,0	7,5	6,5	7,0
- 1 h	11,5	12,0	11,0	11,0	11,5
- 4 h	33,5	33,0	29,0	27,0	26,0
- 8 h	57,0	54,0	45,5	41,5	39,0
- 12 h	74,0	70,0	58,0	53,0	49,0
- 16 h	87,0	82,5	68,5	63,0	55,5
- 20 h	95,5	89,5	77,0	69,0	62,5
<u>t_{50%} dissol.*</u>	7 h	7,5 h	9,5 h	10,75 h	13,25 h

* t_{50%} valeur estimée graphiquement $\pm 0,25$ h

Ces exemples sont représentatifs de la mise en oeuvre du procédé de l'invention et notamment des possibilités de modulation de la libération d'un principe actif. Dans l'application particulière décrite qui se rapporte à la modulation de matrices contenant la théophylline on considère que les résultats obtenus "in vitro" pour les modulation des matrices des exemples 1 à 3 sont intéressants.

Sous réserve d'une vérification indispensable "in vivo" chez l'homme de ces cinétiques, ces matrices sont considérées représentatives de nouvelles matrices à libération prolongée de théophylline sur des durées de 12 ou 24 heures.

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Revendications

1.) Procédé de préparation de matrices hydrophiles destinées à la libération contrôlée de composés thérapeutiquement actifs caractérisé en ce qu'il consiste :

- 5 a) - à mélanger les composés actifs avec de l'hydroxypropylcellulose et des excipients appropriés au thermomoulage et à la modulation de la libération du principe actif,
- b) - à compresser et chauffer progressivement le mélange jusqu'à plastification puis à le mouler sous pression par injection pour obtenir des matrices,

10 2.) Procédé selon la revendication 1 selon laquelle on mélange à sec le composé actif, les excipients sous forme de particules de dimension égale ou inférieure à 750 μm et d'une teneur en eau égale ou inférieure à 2,5 %,

 3.) Procédé selon les revendications 1 et 2 selon lesquelles le mélange est comprimé et chauffé progressivement à une température de 110 à 150°C,

15 4.) Procédé selon les revendications 1 à 3 selon lesquelles le mélange est comprimé et chauffé progressivement à une température comprise de 112 à 120°C,

 5.) Matrices hydrophiles obtenues par le procédé de la revendication 1 caractérisées en ce que leur composition comprend :

20 a) un ou plusieurs composés thérapeutiquement actifs à raison de 1 à 60% en poids du total de la composition,

 b) de l'hydroxypropylcellulose et des excipients à raison de 40 à 99% en poids du total de la composition et constitués :

25 b-1) d'un groupe de composés représentant de 75 à 99% en poids du total b), comprenant une hydroxypropylcellulose matricielle et des excipients adjuvants du thermomoulage,

 b-2) un ou des excipients de modulation et de contrôle de libération des principes actifs, représentant de 1 à 25% en poids du total b)

30 6.) Matrices hydrophiles selon la revendication 5 dans lesquelles l'hydroxypropylcellulose matricielle est de masse moléculaire moyenne inférieure ou égale à 370.000,

 7.) Matrices hydrophiles selon les revendications 5 et 6 dans lesquelles l'hydroxypropylcellulose matricielle est de masse moléculaire moyenne inférieure à 100.000,

- 22 -

8.) Matrices hydrophiles selon les revendications 5 à 7 dans lesquelles l'excipient lubrifiant de thermomoulage est le stéarate de magnésium,

9.) Matrices hydrophiles selon les revendications 5 à 8 dans lesquelles l'excipient de modulation principal est une hydroxypropylcellulose de masse moléculaire moyenne
5 supérieure à celle de l'hydroxypropylcellulose matricielle,

10.) Matrices hydrophiles selon les revendications 5 à 9 dans lesquelles l'éventuel excipient de modulation secondaire est le stéarate de magnésium associé à une hydroxypropylcellulose de masse moléculaire moyenne supérieure à celle de l'hydroxypropylcellulose matricielle,

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/01355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,A,42 26 753 (BASF AG) 17 February 1994 see the whole document see page 5; examples 5-7 ---	1-10
X	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESellschaft) 2 June 1993 see the whole document see column 5 - column 7; examples 1,3,4,7 ---	1-10
X	DATABASE WPI Week 8325 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-59971K & JP,A,58 079 915 (NIPPON SODA KK) , 13 May 1983 cited in the application see abstract --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 1996

Date of mailing of the international search report

08.02.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/FR 95/01355

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 8351 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-847162 & JP,A,58 192 817 (NIPPON SODA KK) , 10 November 1983 cited in the application see abstract</p>	1-10
Y	<p>FR,A,2 179 044 (R.P. SCHERER CORPORATION) 16 November 1973 see page 14; example 9</p>	1-10
Y	<p>EP,A,0 320 051 (MERCK & CO. INC.) 14 June 1989 see page 4, line 3 - line 6 see page 5; example 5</p>	1-10
T	<p>DE,A,44 14 544 (SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD.) 10 November 1994</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/01355

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE-A-4226753	17-02-94	AU-B-	4457293	17-02-94
		CA-A-	2103961	14-02-94
		EP-A-	0596203	11-05-94
		JP-A-	6172160	21-06-94
		NO-A-	932875	14-02-94

EP-A-0544144	02-06-93	DE-A-	4138513	27-05-93
		AT-T-	123649	15-06-95
		CA-A-	2082573	24-05-93
		DE-D-	59202537	20-07-95
		JP-A-	5194197	03-08-93

FR-A-2179044	16-11-73	CA-A-	1041905	07-11-78
		DE-A-	2316242	06-12-73
		GB-A-	1388786	26-03-75
		JP-C-	843854	15-02-77
		JP-A-	49009480	28-01-74
		JP-B-	51016926	28-05-76

EP-A-0320051	14-06-89	US-A-	4832957	23-05-89
		AU-B-	2673388	15-06-89
		CA-A-	1318602	01-06-93
		DE-A-	3875705	10-12-92
		DK-B-	170515	09-10-95
		ES-T-	2052691	16-07-94
		IE-B-	61547	16-11-94
		JP-A-	2000209	05-01-90
		JP-B-	6067830	31-08-94
		US-A-	4900755	13-02-90
		US-A-	4983400	08-01-91

DE-A-4414544	10-11-94	JP-A-	6305982	01-11-94

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 95/01355

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/20

selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE,A,42 26 753 (BASF AG) 17 Février 1994 voir le document en entier voir page 5; exemples 5-7 ---	1-10
X	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2 Juin 1993 voir le document en entier voir colonne 5 - colonne 7; exemples 1,3,4,7 ---	1-10
X	DATABASE WPI Week 8325 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-59971K & JP,A,58 079 915 (NIPPON SODA KK) , 13 Mai 1983 cité dans la demande voir abrégé ---	1-10
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 Janvier 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08.02.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 95/01355

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Week 8351 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-847162 & JP,A,58 192 817 (NIPPON SODA KK) , 10 Novembre 1983 cité dans la demande voir abrégé</p>	1-10
Y	<p>FR,A,2 179 044 (R.P. SCHERER CORPORATION) 16 Novembre 1973 voir page 14; exemple 9</p>	1-10
Y	<p>EP,A,0 320 051 (MERCK & CO. INC.) 14 Juin 1989 voir page 4, ligne 3 - ligne 6 voir page 5; exemple 5</p>	1-10
T	<p>DE,A,44 14 544 (SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD.) 10 Novembre 1994</p>	

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le internationale No
PCT/FR 95/01355

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
DE-A-4226753	17-02-94	AU-B-	4457293	17-02-94
		CA-A-	2103961	14-02-94
		EP-A-	0596203	11-05-94
		JP-A-	6172160	21-06-94
		NO-A-	932875	14-02-94

EP-A-0544144	02-06-93	DE-A-	4138513	27-05-93
		AT-T-	123649	15-06-95
		CA-A-	2082573	24-05-93
		DE-D-	59202537	20-07-95
		JP-A-	5194197	03-08-93

FR-A-2179044	16-11-73	CA-A-	1041905	07-11-78
		DE-A-	2316242	06-12-73
		GB-A-	1388786	26-03-75
		JP-C-	843854	15-02-77
		JP-A-	49009480	28-01-74
		JP-B-	51016926	28-05-76

EP-A-0320051	14-06-89	US-A-	4832957	23-05-89
		AU-B-	2673388	15-06-89
		CA-A-	1318602	01-06-93
		DE-A-	3875705	10-12-92
		DK-B-	170515	09-10-95
		ES-T-	2052691	16-07-94
		IE-B-	61547	16-11-94
		JP-A-	2000209	05-01-90
		JP-B-	6067830	31-08-94
		US-A-	4900755	13-02-90
		US-A-	4983400	08-01-91

DE-A-4414544	10-11-94	JP-A-	6305982	01-11-94

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)